

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/50588>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-08 and may be subject to change.

Medicamenteuze therapie om hartziekten te behandelen of te voorkomen

Preventie vijfluik deel 4

J.W. Deckers, F.W.A. Verheugt

In de drie vorige afleveringen over de preventie van hartziekten kwamen de volgende onderwerpen ter sprake: de prevalentie van hartziekten, de effectiviteit van primaire en secundaire preventie, en de invloed van leefstijlfactoren op het ontstaan van hartziekten. Dit vierde deel zal gewijd zijn aan de medicamenteuze behandeling van patiënten met bekende dan wel vermoede hartproblemen. Het vijfde en laatste deel zal een overzicht geven van maatregelen die ertoe moeten leiden dat het ontstaan en optreden van hart- en vaatziekten verder zal afnemen.

Onder primaire preventie wordt – doorgaans – verstaan het voorkomen van ziekte bij in principe gezonde personen.¹ Bij het voorkomen van hartziekten met behulp van medicatie gaat het in de praktijk om de hoogrisico-benadering: medicamenteuze therapie wordt ingesteld bij personen van wie verwacht wordt dat zij een grote kans hebben op toekomstige ziekte. De beslissing om medicamenteuze therapie te initiëren is zeer belangrijk omdat dergelijke medicatie in principe levenslang gecontinueerd dient te worden. De belangrijkste medicamenten zijn vermeld in tabel 1.

Om het risico van toekomstige kans op hartziekte in te schatten, wordt gebruikgemaakt van cardiovasculaire risicomodellen en tabellen. De oudste risicoscore is gebaseerd op gegevens van de Framingham Heart Study. Dit model wordt langzamerhand in Europa en sinds kort ook in Nederland vervangen door het zogenoemde SCORE-risicosysteem.² De Europese SCORE-risicoschatting onderscheidt zich van haar Amerikaanse tegenhanger omdat de onderliggende modellen gebaseerd zijn op fatale cardiovasculaire complicaties (Framingham telde zowel fatale als niet-fatale complicaties, zoals het optreden van angina pectoris) bij een veel grotere onderzochte populatie (meer dan 200.000 personen). De SCORE-risicofunctie als beschreven in de richtlijn Cardiovasculair risicomanagement is geijkt op de Nederlandse sterftcijfers. De risicofactor diabetes ontbreekt helaas in het model. Volgens sommigen is dat niet erg – alle personen met diabetes komen immers in aanmerking voor therapie – maar hier valt wel wat af op af te dingen; zie verderop in dit artikel.³

Beperkingen van risicomodellen

Bovenvermelde risicomodellen zijn nuttig en vormen de basis voor de risicoschattingen bij asymptomatische mannen en vrouwen. Toch een paar opmerkingen over hun beperkingen:⁴ Externe validatie suggereert – waarschijnlijk omdat het om oude onderzoekscohorten gaat – dat de kans op ziekte door de modellen vaak overschat wordt. Bovendien is de klinische herkenbaar-

Dr. J.W. Deckers, cardioloog, ErasmusMC, Rotterdam.

Prof. dr. F.W.A. Verheugt, cardioloog, Universitair Medisch Centrum Nijmegen.

Tabel 1.
De belangrijkste medicamenteuze therapie bij vermoede of vastgestelde hartziekte.

Medicament	Indicatie	Algemene opmerkingen bij medicamenten
Plaatjesremmers		
• aspirine	<ul style="list-style-type: none"> Altijd na CV-complicatie Bij primaire preventie als risico >1,5% per jaar Bij rokers als primaire preventie? 	In feite geen beïnvloeding van (geleidelijk) atherosclerotisch proces, uitsluitend van invloed op (acute) trombusvorming.
• clopidogrel	<ul style="list-style-type: none"> Na stentimplantatie Rond coronaire interventie Bij en enige tijd na acuut coronair syndroom Bij overgevoeligheid voor aspirine (zeldzaam) 	Idem.
Orale anticoagulantia		
β-blokkers	<ul style="list-style-type: none"> Bij boezemfibrilleren Hypertensie Angina pectoris of coronairinsufficiëntie Na hartinfarct of bij hartfalen 	
ACE-remmers	<ul style="list-style-type: none"> Hypertensie Na hartinfarct en bij hartfalen Bij diabetes met hoog CV-risico 	Bij hoog risico op nieuwe CV-complicaties.
Diuretica	<ul style="list-style-type: none"> Hypertensie Hartfalen 	
Statines	<ul style="list-style-type: none"> Familiaire hypercholesterolemie Altijd bij secundaire preventie Bij diabetes met hoog CV-risico 	LDL-streefniveau wordt steeds lager.
AT-II-remmers	<ul style="list-style-type: none"> Als ACE-remmers niet verdragen worden 	

CV=cardiovasculair; ACE=angiotensin-converting enzyme; LDL=low-density lipoproteïne; AT=angiotensine.

heid vaak beperkt: in de praktijk gaat het dikwijls om patiënten met een enkele factor die het cardiovasculaire risico sterk domineert, zoals bij rokers, bij personen met diabetes, of in het geval van ernstige hypertensie of familiale hypercholesterolemie.

In de meest recente richtlijn Cardiovasculair risicomanagement komt de risicoschatting tot stand op basis van een multifactorieel model, maar richt de interventie zich op een enkele factor. Op de bloeddruk, indien deze hoger is dan 140 mmHg systolisch, en op het cholesterolgehalte, bij een waarde hoger dan 6,5 mmol/l. Bij ouderen, bij wie het hoge risico vaker ontstaat op basis van een combinatie van verschillende factoren, is er ons inziens veel te zeggen voor een gecombineerde aanpak, met zowel een bloeddruk- als cholesterolverlager.

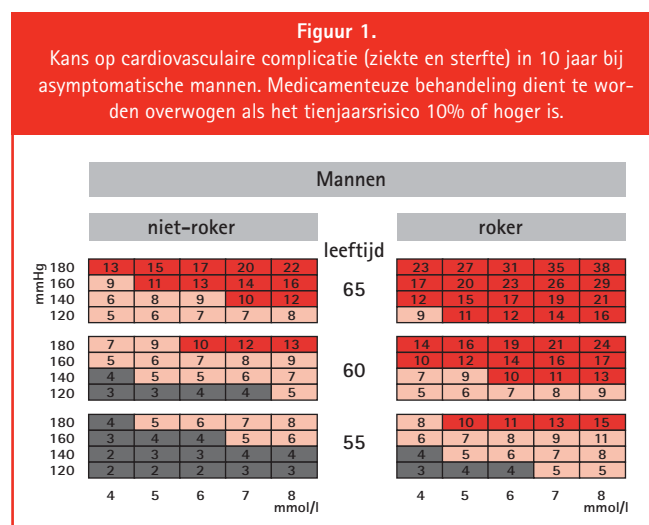
Een ander probleem van deze risicotabellen kan ontstaan door het instellen van medicamenteuze therapie op basis van risico-extrapolatie in de toekomst. Volgens sommige aanbevelingen moet medicamenteuze therapie ook ingesteld worden indien het huidige niveau van risicofactoren – bijvoorbeeld op 50-jarige leeftijd – leidt tot het overschrijden van de behandeldrempel op 65-jarige leeftijd.² Bij een dergelijke interpretatie zijn de aantallen te behandelen personen uiteraard zeer groot. In feite is dit rechtstreeks het gevolg van het feit dat bij oudere personen (mannen >70 jaar, vrouwen >75 jaar) het risico van ziekte al vaak zo hoog is dat ‘preventieve’ behandeling bij een zeer groot aantal van hen overwogen kan worden.

Uiteraard bestaat er – gegeven de indicatie tot behandeling – een dilemma over de keuze van het voor te schrijven medicament: bij bloeddrukverlagers kan immers gekozen worden tussen diuretica, calciumblokkers, β-blokkers, angiotensin-converting enzyme (ACE)-remmers en angiotensine-II-antagonisten. Bij een ‘algemeen’ verhoogd risico zijn de keuzeopties nog groter, omdat dan ook nog de cholesterolverlagers en plaatjesremmers

zoals aspirine in de overweging kunnen worden betrokken. De richtlijn Cardiovasculair risicomanagement gaat uit van de ‘klas-sieke’ behandeling van verhoogde bloeddruk (RR syst>140 mmHg) door middel van diuretica, β-blokkers, en ACE-remmers, en met statines bij een verhoogd cholesterolgehalte (>6,5 mmol/l). In die richtlijn wordt overigens geen belangrijke plaats toegekend aan aspirine in het kader van primaire preventie (zie het kader voor meer details over profylactisch gebruik van plaatjesremmers en orale anticoagulantia).^{5,6}

Praktische toepassing van de risicotabellen

Zoals uit figuur 1 blijkt, is het risico van cardiovasculaire complicaties bij mannen tot de leeftijd van 55 jaar niet erg hoog. Pas vanaf die leeftijd zal medicamenteuze therapie doorgaans aan de



Plaatjesremmers en orale anticoagulantia

Aspirine

Acetylsalicylzuur is een plaatjesremmer die zijn werking vooral ontleent aan de irreversibele remming van het enzym cyclo-oxygenase in het bloedplaatje. Onderzoek naar de effectiviteit van aspirine bij het acute hartinfarct, bij onstabiele angina en na een doorgemaakte cardiovasculaire complicatie dateert uit de jaren tachtig van de vorige eeuw, en dus voor de introductie van de statines en ACE-remmers. Niettemin wordt aspirine ook nu nog aanbevolen voor alle patiënten die een cardiovasculaire complicatie hebben doorgemaakt. De effectiviteit van aspirine als primair profylacticum is onderzocht in een zestal onderzoeken. Voor deze indicatie geldt dat toediening overwogen kan worden als het risico groter is dan 1,5% per jaar. Aspirine heeft geen invloed op het (trage) atherosclerotische proces, maar uitsluitend op de trombose die als gevolg hiervan kan ontstaan. Het effect kan dus pas op langere termijn optreden. De belangrijkste bijwerking, een verhoogde kans op bloedingen, treedt echter meteen op na aanvang van de therapie.

Clopidogrel

De plaatjesremmer clopidogrel ontleent zijn effect aan de blokkade van door adenosinedifosfaat gestimuleerde plaatjesactivatie. De indicaties voor clopidogrel zijn op dit moment vooral aanwezig voor die klinische omstandigheden die het gevolg zijn van acute trombusvorming, of die gepaard gaan met een hoog risico hierop. Hierbij moet gedacht worden aan een acuut coronair syndroom, periprocedureel bij percutane coronaire interventies, en gedurende enige tijd na het plaatsen van een stent of na een acuut coronair syndroom.

Orale anticoagulantia

Vitamine-K-antagonisten worden op dit moment nog maar weinig gebruikt in de secundaire preventie. Boezemfibrilleren is de belangrijkste indicatie. Bij bijvoorbeeld een stollingsstoornis kan de voorkeur uitgaan naar coumarinepreparaten (boven aspirine), maar dit is doorgaans een beslissing op individuele basis.

orde zijn. Bij vrouwen ligt de grens nog zeker vijf jaar hoger. Bij extrapolatie van de risico's naar oudere leeftijd (de risicotabellen stoppen bij 70 jaar) zal de gemiddelde kans op cardiovasculaire complicaties boven de 70 jaar de afgesproken behandeldrempel al snel overstijgen. Aangezien dit gemiddelde een afspiegeling is van personen met een laag respectievelijk een hoog risico, zal vanaf 70 jaar ongeveer de helft van alle mannen in aanmerking komen voor preventieve medicamenteuze therapie. Bij vrouwen ligt deze drempel (opnieuw) hoger, zeg bij 75 jaar.

Specifieke groepen met hoog risico

Sigarettenrokers

Cardiovasculaire complicaties die op jonge leeftijd voorkomen, zijn doorgaans trombotisch van aard, en betreffen – om deze reden – vooral rokers van sigaretten. Het roken van sigaretten leidt immers tot diverse pathofysiologische 'aanpassingen' met als gemeenschappelijk kenmerk activatie van de bloedstolling. Bij gebruik van risicotabellen komen mannelijke rokers van middelbare leeftijd al snel in aanmerking voor preventieve behandeling, ook als bloeddruk en cholesterolniveau niet sterk verhoogd zijn. Een eenvoudige praktische oplossing voor dit probleem is er niet. Een alternatief kan zijn het voorschrijven van aspirine aan rokers. De bloedstolling wordt hiermee gunstig

beïnvloed, waardoor het roken voor een belangrijk deel ge-neutraliseerd wordt. Dit is een pathofysiologische benadering en onderzoek naar de effectiviteit van aspirine bij uitsluitend rokers ontbreekt tot op heden. Bij personen met ernstige hypertensie moet enige voorzichtigheid betracht worden met het voorschrijven van aspirine vanwege het hierdoor toegenomen risico op een hersenbloeding. Rokers vormen overigens een steeds kleinere minderheid: zeker op oudere leeftijd is het aantal rokers gering. Stoppen met roken is uiteraard de meest effectieve maatregel.

Familiaire hypercholesterolemie

Voor personen met familiale hypercholesterolemie bieden de risicotabellen geen houvast, en zal de keuze van de medicamenteuze therapie op individuele basis gemaakt moeten worden. Behandeling met een statine ligt uiteraard voor de hand en is in principe altijd geïndiceerd, vaak in hoge doses, al of niet gecombineerd met een cholesterolabsorptieremmer. Indien besloten wordt tot instellen van therapie, dan dient deze uiteraard 'levenslang' gecontinueerd te worden, behoudens tijdens perioden met kinderwens. Er is geen gerandomiseerd onderzoek beschikbaar op grond waarvan het 'juiste' moment van therapie-initiatie gekozen kan worden. In de praktijk zal doorgaans worden besloten de behandeling te starten in de latere tienerjaren.

Personen met diabetes

Zoals hierboven al vermeld, ontbreekt de risicofactor diabetes in de risicotabellen. Tot voor kort gingen velen ervan uit dat het risico van cardiovasculaire complicaties bij diabetes zeer sterk verhoogd was. Toch blijkt dat in de praktijk wel mee te vallen.⁷⁻⁹ Een overzicht van kenmerken en de prognose van personen met diabetes in enkele recente grote interventiestudies zijn gegeven in tabel 2. Het risico van cardiovasculaire complicaties blijkt dan te variëren tussen de 15 en 20% per tien jaar, afhankelijk van kenmerken als leeftijd, bloeddruk en cholesterolniveau. Dit leidt tot de conclusie dat een nauwkeurige inventarisatie van de bekende risicofactoren dient plaats te vinden, en dat aanvullende profylactische medicamenteuze therapie aan de orde is bij ongunstige waarden. Vanaf 60 jaar zullen de meeste personen met diabetes wel in aanmerking komen voor preventieve therapie.

Tabel 2.
Kenmerken van patiënten met diabetes en kans op cardiovasculaire complicaties.

Naam onderzoek	ASCOT-LLA	FIELD	CARDS
Kenmerk			
Aantal	2432	9795	2832
Mannen (%)	77	63	68
Leeftijd (jaar)	64	62	62
Eerdere CV-ziekte (%)	16	22	0
Roken (%)	20	9	22
Systolische bloeddruk (mmHg)	165	140	144
Cholesterol (mmol/l)	5,3	5,0	5,4
CV-risico per jaar	1,5%	1,5%	2,0%
CV=cardiovasculair.			

Tabel 3.
Indeling van thoracale symptomen.

Indeling van symptomen op basis van:	
• Localisatie	midden op de borst
• Provocatie	door inspanning veroorzaakt
• Reactie	snel (<10 minuten) weg na rust of nitroglycerine
Classificatie van de klachten:	
• Typische angina	alle drie de kenmerken zijn aanwezig
• Atypische klachten	twee kenmerken aanwezig
• Aspecifieke klachten	één (of minder) van deze kenmerken

Tabel 4.
De kans op ziekte.

Leeftijd	<50 jaar	Middelbaar	>65 jaar
Aard klachten			
Aspecifiek			
• man	klein	klein	intermediair
• vrouw	klein	klein	intermediair
Atypisch			
• man	klein	intermediair	groot
• vrouw	klein	klein	intermediair
Typisch			
• man	intermediair	groot	groot
• vrouw	klein	intermediair	groot

Personen met thoracale klachten

Hoewel de hierboven beschreven categorieën alle asymptomatische personen betreffen, kan de indicatiestelling voor eventuele preventieve therapie ook aan de orde komen bij personen met klachten van mogelijk cardiale origine. Het voor de hand liggende advies ten aanzien van deze patiënten met (chronische) thoracale pijnklachten is – uiteraard – nader onderzoek uit te voeren naar de oorzaak van de symptomen. Classificatie van de klachten is nodig om de kans op ziekte in te schatten. Thoracale klachten kunnen op grond van enkele eenvoudige kenmerken onderverdeeld worden in aspecifieke, atypische en typische (angineuze) klachten. Zie hiervoor tabellen 3 en 4. Ook dient een nauwkeurige inventarisatie van de risicofactoren plaats te vinden. Dit te samen geeft dan een redelijk inzicht in de mogelijk cardiale genese van de symptomen. Algehele bezwaren zoals vermoeidheid maar ook lange duur van de klachten pleiten meestal tegen een cardiale oorzaak. Oudere mannen met typische angina pectoris hebben in principe coronairlijden, maar bij vrouwen zijn zowel anamnese als aanvullend onderzoek vaak weinig onderscheidend. De inventarisatie van de belangrijkste risicofactoren is zeer belangrijk: coronairlijden zonder risicofactoren komt immers ‘nooit’ voor. Angina pectoris als eerste uiting van coronairlijden bij jonge (<50 jaar) personen is vrij zeldzaam. Als de persoon al op grond van zijn of haar risicoprofiel in aanmerking komt voor medicamenteuze therapie, dan is de beslissing voor initiëring van medicamenteuze therapie nogal eenvoudig, en kan het verdere diagnostische traject, indien de klachten niet zeer invaliderend zijn, beperkt blijven.

Tabel 5.
Kenmerken die gepaard gaan met hoog risico na doorgemaakte cardiovasculaire complicatie.

Persoonlijk
• mannelijk geslacht
• oude leeftijd
Cardiaal
• doorgemaakt infarct
• ernstige angina
• meervatslijden
• LV-disfunctie/hartfalen
Uitgebreidheid atherosclerose
• perifere vaatlijden
• doorgemaakte TIA/CVA
Electrocardiogram
• linkerbundeltakblok
• Q-golf
• afwijkingen ST- en T-top
Risicofactoren
• diabetes
• hypertensie
• roken van sigaretten
• overgewicht (Quetelet-index >30 kg/m ²)
Laboratorium
• hoog CRP
• nierfunctiestoornis
• hoog aantal witte bloedcellen

LV=linkerventrikel; TIA=transient ischemic attack; CVA=cardiovasculair accident; CRP=C-reactief proteïne.

Medicamenteuze therapie door middel van β -blokkers of lang werkende nitraten als diagnosticum kan eventueel zinvol zijn. Initiëring van levenslang in te nemen therapie (aspirine, statines) zonder duidelijke diagnose wordt echter ontraden.

Secundaire preventie

Patiënten met een coronaire hartziekte

De medicamenteuze behandeling van patiënten bij wie coronairlijden is vastgesteld, op grond van de aanwezigheid van angineuze klachten met (aangetoonde) coronairinsufficiëntie of obstructief coronairlijden, een doorgemaakt hartinfarct of een uitgevoerde coronaire revascularisatie, is relatief eenvoudig. Aspirine en statines zijn standaard. Langdurige toevoeging van clopidogrel aan de aspirine (‘duale plaatjesremming’) is niet meer aan de orde na publicatie van de recente CHARISMA-studie.^{10,11}

Naast de aspirine en statine is een β -blokker geïndiceerd bij angina pectoris, bij vastgestelde ischemie en na een hartinfarct (en bij hartfalen).

De prognose van patiënten met stabiel coronairlijden is recent beschreven in een aantal artikelen, met opvallend gelijklopende bevindingen.¹² In het kort komt het erop neer dat de factoren die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de atherosclerotische ziekte ook na de klinische uiting van de aandoening van groot belang blijven. Daarnaast speelt – evenmin verrassend – de uitgebreidheid van het atherosclerotische proces en de eventueel hierdoor veroorzaakte schade die het hart heeft onder-

vonden (de functie van de linkerkamer) een belangrijke rol. De belangrijkste risicofactoren zijn beschreven in tabel 5.

In de afwezigheid van deze factoren is het voorschrijven van aspirine en statine voldoende. Indien de kans op complicaties door de aanwezigheid van een combinatie van de in de tabel genoemde risico-indicatoren verhoogd is, ligt toevoeging van een ACE-remmer aan het hierboven genoemde regime het meest voor de hand.

Conclusie en aanbevelingen

Primaire preventie

In het kader van primaire preventie is een nauwkeurige inventarisatie van de belangrijkste cardiovasculaire risicofactoren van groot belang. Dit geldt in het bijzonder voor personen met diabetes, met hypertensie of bij symptomatische personen. De risicotabellen bieden houvast bij de risico-inschatting van asymptomatische personen. Voor deze laatste categorie geldt dat medicamenteuze therapie voor het 55e jaar in het algemeen niet aan de orde is, maar dat dit wel een serieuze optie wordt voor een groot aantal mannen en vrouwen ouder dan 70 jaar. Een 'standaard' cardiovasculaire risicobeoordeling voor personen tussen de 60 en 70 jaar ligt dan ook voor de hand. Bij ouderen geldt dat een combinatie van bloeddruk- en cholesterolverlaging het meest logisch lijkt. Bij jongeren is het verhoogde risico meestal het gevolg van hoge bloeddruk of een ongunstig lipidenprofiel: in dat geval kan de medicamenteuze therapie zich het best op die factor richten.

Secundaire preventie

De medicamenteuze therapie van patiënten met coronairlijden is eenduidig en eenvoudig. Aspirine en statine voor iedereen, al of niet aangevuld met een β -blokker en/of een ACE-remmer op basis van de in de tabellen genoemde indicaties. De behandel-doelen bestaan uit de volgende waarden van lipiden en bloeddruk: low-density lipoproteïne <2,5 mmol/l en systolische bloeddruk <140 mmHg. ■

Literatuur

- 1 CBO. Concept Multidisciplinaire Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept_cvrmm_2006.pdf/view.
- 2 Backer G de, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-10.
- 3 Smulders YM, Spijkerman AM, Kostense PJ, et al. Oude en nieuwe scoresystemen voor het schatten van cardiovasculair risico's: beperkingen in de validiteit, de precisie en de homogeniteit van de risicocategorieën. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148(50):2480-4.
- 4 Rustemeijer C, Bunck MCM, Heine RJ, Diamant M. Behandeling van dyslipidemie bij patiënten met type 2 diabetes mellitus: 'Statins for all?' *Ned Tijdschr Diabetologie* 2006;4:2-9.
- 5 Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353(22):2373-83.
- 6 Lowe GD. Who should take aspirin for primary prophylaxis of coronary heart disease? *Heart* 2001;85(3):245-6.
- 7 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
- 8 Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.; FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-61.
- 9 Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28(5):1151-7.
- 10 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
- 11 Verheugt FWA. Dubbele antiplaatjetherapie niet beter dan aspirine alléén bij hoogrisicopatiënten. *Hart Bull* 2006;37:71-72.
- 12 Deckers JW, Goedhart DM, Boersma E, et al. Treatment benefit by perindopril in patients with stable coronary artery disease at different levels of risk. *Eur Heart J* 2006;27(7):796-801.